

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/34715 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 305/24**,
A61K 31/095

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12127

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Oktober 2001 (19.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 52 333.1 24. Oktober 2000 (24.10.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ANDERSKEWITZ**,
Ralf [DE/DE]; Stromberger Str. 36c, 55411 Bingen (DE).
SCHROMM, Kurt [DE/DE]; In der Dörrwiese 35, 55218
Ingelheim am Rhein (DE). **BIRKE, Franz** [DE/DE];

Albrecht-Dürer-Str. 21, 55218 Ingelheim am Rhein (DE).
JENNEWEIN, Hans, Michael [DE/DE]; Idsteiner Str.
14, 65193 Wiesbaden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

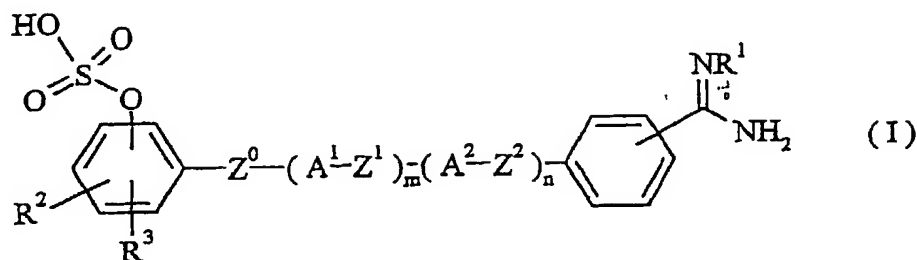
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVES COMPRISING A SULFATE GROUP SERVING AS LTB₄ ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: BENZAMIDIN-DERIVATE MIT EINER SULFAT-GRUPPE ALS LTB₄-ANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to novel sulfoxybenzamides of formula (I), wherein: Z⁰ represents a group selected among formulas -X¹-(CH₂)_r-X²- and -CR⁴R⁵-; A¹ and A², independent of one another, represent a 1,4-phenylene group or 1,3-phenylene group optionally substituted by one or more halogen atoms, C₁-C₈ alkyl groups, C₂-C₈ alkenyl groups, C₁-C₈ alkyl halide groups or by C₁-C₈ alkoxy groups; Z¹ and Z², independent of one another, represent a group of formula -X³-(CH₂)₈-X⁴- or a single bond; m and n, independent of one another, represent 0 or 1, and; radicals R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X³, X⁴, r and s have the meanings cited in the description. The invention also relates to a method for producing these novel compounds and to their use as medicaments, especially as leukotriene B₄(LTB₄) antagonists.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sulfooxybenzamide der Formel (I), worin Z⁰ für eine Gruppe ausgewählt aus den Formeln -X¹-(CH₂)_r-X²- und -CR⁴R⁵-, A¹ und A² jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, C₁-C₈-Alkylgruppen, C₂-C₈-Alkenylgruppen, C₁-C₈-Haloalkylgruppen oder C₁-C₈-Alkoxygruppen substituierte 1,4-Phenyl- oder 1,3-Phenylgruppen stehen, Z¹ und Z² jeweils unabhängig voneinander für eine Gruppe der Formel -X³-(CH₂)₈-X⁴- oder eine Einfachbindung stehen, m und n jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, und worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X³, X⁴, r und s die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Leukotrien B₄(LTB₄)Antagonisten.

WO 02/34715 A1

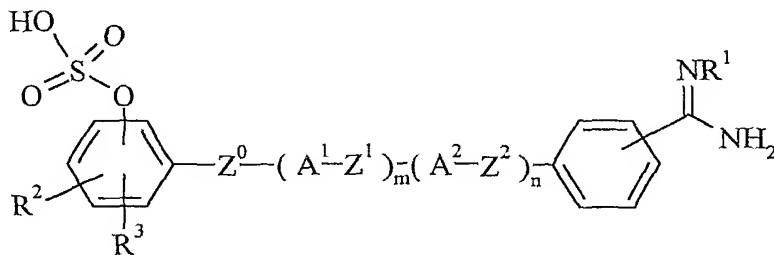


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

BENZAMIDIN-DERIVATE MIT EINER SULFAT-GRUPPE ALS LTB₄-ANTAGONISTEN

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sulfooxybenzamide der Formel I,



(1)

worin die Reste R¹, R², R³, A¹, A², Z⁰, Z¹, Z², m und n die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu Ihrer Herstellung sowie ihre

10 Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Leukotrien B₄-(LTB₄) Antagonisten.

Hintergrund der Erfindung

Benzamidinderivate sind als Wirkstoffe mit wertvollen pharmazeutischen Eigenschaften aus dem Stand der Technik bekannt. So offenbaren zum Beispiel die Internationalen

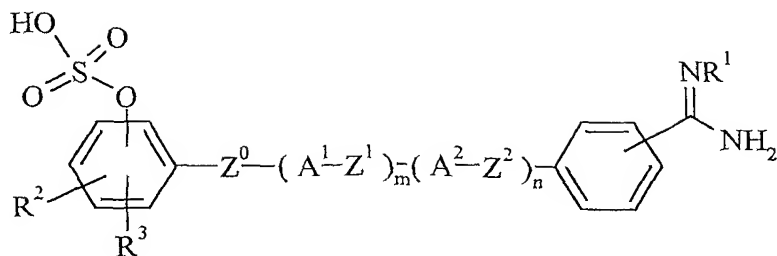
15 Patentanmeldungen WO 97/21670 und WO 98/11062 unter anderem Benzamidine, welche freie Hydroxygruppen aufweisen. Es gibt dort jedoch keinerlei Hinweis auf Sulfatgruppenhaltige Benzamidine.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue LTB₄ Antagonisten

20 bereitzustellen, die aufgrund ihrer LTB₄ antagonistischen Eigenschaften vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aufweisen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

25 Überraschenderweise wurde gefunden, daß Sulfatgruppenhaltige Benzamidinderivate der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , A^1 , A^2 , Z^0 , Z^1 , Z^2 , m und n die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, eine LTB_4 antagonistische Wirkung aufweisen und erfindungsgemäß zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen Verwendung finden
 5 können, in denen LTB_4 Antagonisten einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Gegenstand der Erfindung sind somit Sulfooxybenzamide der allgemeinen Formel I
 worin

Z^0 für eine Gruppe ausgewählt aus den Formeln

10 $-X^1-(CH_2)_r-X^2-$ und $-CR^4R^5-$,

A^1 und A^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome, C_1 - C_8 -Alkylgruppen, C_2 - C_8 -Alkenylgruppen, C_1 - C_8 -Haloalkylgruppen oder C_1 - C_8 -Alkoxygruppen substituierte 1,4-Phenylen- oder 1,3-Phenylengruppe stehen,

15 Z^1 und Z^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Gruppe der Formel $-X^3-(CH_2)_s-X^4-$ oder eine Einfachbindung stehen,

R^1 für Wasserstoff, Hydroxy, $-COO-C_1$ - C_8 -Alkyl oder $-COO-C_1$ - C_4 -Alkyl-Phenyl steht, wobei in der vorstehend genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiert sein kann,

20 R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff oder Halogenatom, oder eine C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Haloalkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy oder Aralkylgruppe,

R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen,

X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$, $-S-$, $-NH-$ oder eine Einfachbindung
 25 stehen,

X^3 und X^4 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$, $-S-$, $-NH-$ oder eine Einfachbindung stehen,

m und n jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, und
 r und s jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 8 bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
 5 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
 unbedenklichen Salze.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

- 10 Z^0 für eine Gruppe ausgewählt aus den Formeln
 $-X^1-(CH_2)_r-X^2-$ und $-CR^4R^5-$,
 A^1 und A^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls durch eine C_1 - C_4 -
 Alkylgruppe oder C_2 - C_4 -Alkenylgruppe substituierte 1,4-Phenylen oder 1,3-
 Phenylengruppe stehen,
 15 Z^1 und Z^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Gruppe der Formel
 $-X^3-(CH_2)_s-X^4-$ oder eine Einfachbindung stehen,
 R^1 für Wasserstoff steht,
 R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen,
 R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl stehen,
 X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ oder eine Einfachbindung stehen,
 20 X^3 und X^4 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ oder eine Einfachbindung stehen,
 m und n jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, und
 r und s jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeuten.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin

- 25 Z^0 für eine Gruppe der Formel $-CR^4R^5-$ steht,

- A^1 und A^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls durch eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder C_2 - C_4 -Alkenylgruppe substituierte 1,4-Phenylen oder 1,3-Phenylengruppe stehen, vorzugsweise bedeutet A^1 1,4-phenylen und A^2 1,3-Phenylen,
- 5 Z^1 und Z^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Gruppe der Formel $-X^3-(CH_2)_s-X^4-$ stehen, vorzugsweise bedeuten Z^1 $-O-CH_2-$ und Z^2 $-CH_2-O-$
- R^1 für Wasserstoff steht,
- R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen,
- 10 R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen,
- X^3 und X^4 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ oder eine Einfachbindung stehen,
- m und n jeweils für 1 stehen, und
- s 1 bedeutet.
- 15 Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin
- Z^0 für eine Gruppe der Formel $-X^1-(CH_2)_r-X^2-$,
- A^2 für eine durch eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder C_2 - C_4 -Alkenylgruppe, substituierte 1,4- -Phenylengruppe, vorzugsweise eine durch eine *n*-Propyl- oder Allylgruppe
- 20 substituierte 1,4- -Phenylengruppe steht,
- Z^2 für eine Einfachbindung steht,
- R^1 für Wasserstoff steht,
- R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen,
- X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ stehen,
- 25 m für 0 steht,
- n für 1 steht, und
- r 2 bedeutet.

Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen

30 Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

C₁-C₈-Alkyl und C₁-C₄-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende

5 Kohlenwasserstoffreste genannt:

Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), *n*-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, *n*-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, *n*-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl; Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl.

C₂-C₈-Alkenyl und C₂-C₄-Alkenyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 4 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

Vinyl, Allyl, Prop-1-enyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl und Octenyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkenylreste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Vinyl oder Allyl.

Die Gruppe -(CH₂)_r- bzw. -(CH₂)_s- bedeutet eine verzweigte oder unverzweigte zweibindige Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können.

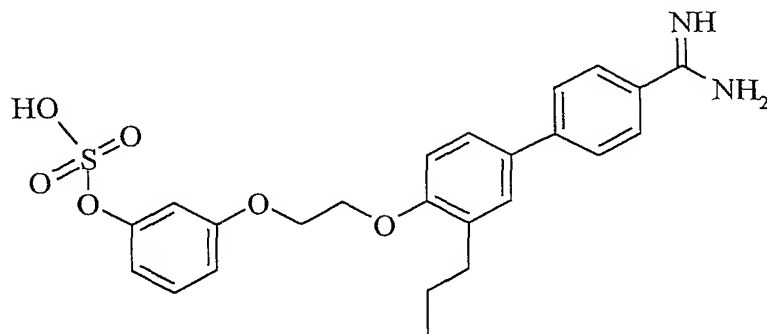
Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenyl, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Niederalkenylgruppe(n), Trifluormethylgruppe(n), Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) -
5 untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - sowie Hydroxyl bevorzugt sind.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder
10 verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatom(en). Bevorzugt ist ein Niederalkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

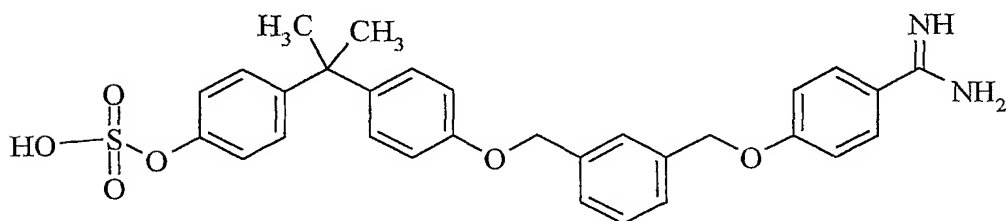
Aryloxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoff gebundenen aromatischen Rest
15 mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenoxy, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Niederalkenylgruppe(n), Trifluormethylgruppe(n), Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten
20 Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - sowie Hydroxyl bevorzugt sind.

Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylengruppe gebundenen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenylalkyl, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Niederalkenylgruppe(n), Trifluormethylgruppe(n),
25 Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - sowie Hydroxyl bevorzugt sind. Die Alkylengruppe ist in der Regel eine zweibindige Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen,
30 vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind die der Formeln IA und IB,



(IA)



(IB)

- 5 Die Verbindungen IA und IB können *in vivo* als Metaboliten einer entsprechenden LTB₄-antagonistischen Verbindung mit einer freien Hydroxygruppen entstehen und weisen im Rezeptorbindungstest folgende K_i-Werte auf:

Verbindung	K _i [nM]
IA	3,2
IB	40,0

- 10 Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der Formel I durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die LTB₄-rezeptorantagonistischen Eigenschaften eine Rolle spielen. Hier sind insbesondere zu nennen:
- Arthritis, Asthma, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, etwa chronische Bronchitis,
- 15 Psoriasis, Colitis ulcerosa, durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierte Gastro- oder Enteropathie, cystische oder pulmonäre Fibrose, Alzheimer-Krankheit, Schock, Reperfusionsschäden/Ischämien wie Schlaganfall oder Herzinfarkt, Atherosklerose, Multiple Sklerose, Autoimmunerkrankungen, maligne Neoplasien, Alveolitis.

Auch lassen sich mit den neuen Verbindungen Krankheiten oder Zustände behandeln, bei denen die Passage von Zellen aus dem Blut über das vaskuläre Endothelium in das Gewebe von Bedeutung ist (etwa Metastasis) oder Krankheiten und Zustände, bei denen die Kombination des LTB₄ oder eines anderen Wirkstoffs (beispielsweise 12-HETE) mit dem LTB₄-Rezeptor einen Einfluß auf die Zell-Proliferation hat (etwa chronische myelozytische Leukämie).

Die neuen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, etwa solchen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, oder z.B. mit Antiallergika, Sekretolytika, β_2 -Adrenergika, inhalativ anwendbaren Steroiden, Antihistaminika, PDE₄ Hemmern, Peptido-leukotrien-antagonisten und/oder PAF-Antagonisten. Die Verabreichung kann topisch, oral, transdermal, nasal, parenteral oder inhalativ erfolgen.

Zur pharmakologischen und biochemischen Untersuchung der Wirkungsverhältnisse eignen sich Tests, wie sie beispielsweise in der WO 93/16036, S. 15 bis 17 - auf die hier inhaltlich Bezug genommen wird - dargestellt sind.

Die therapeutische oder prophylaktische Dosis ist - außer von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen und dem Körpergewicht des Patienten - abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes. Bei oraler Anwendung liegt die Dosis zwischen 10 und 500 mg, vorzugsweise zwischen 20 und 250 mg. Bei inhalativer Anwendung werden dem Patienten zwischen etwa 0,5 und 25, vorzugsweise zwischen etwa 2 und 20 mg Wirkstoff zugeführt.

Inhalationslösungen enthalten im allgemeinen zwischen etwa 0,5 und 5 % Wirkstoff. Die neuen Verbindungen können in üblichen Zubereitungen verabreicht werden, etwa als Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien.

Die nachstehenden Beispiele zeigen einige Möglichkeiten für die Formulierung der Darreichungsformen:

Formulierungsbeispiele1. Tabletten

5	Zusammensetzung:	
	Wirkstoff gemäß der Erfindung	20 Gew.-Teile
	Stearinsäure	6 Gew.-Teile
	Traubenzucker	474 Gew.-Teile

10 Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet.
Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die
Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

2. Suppositorien

15	Zusammensetzung:	
	Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 Gew.-Teile
	Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
	Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile

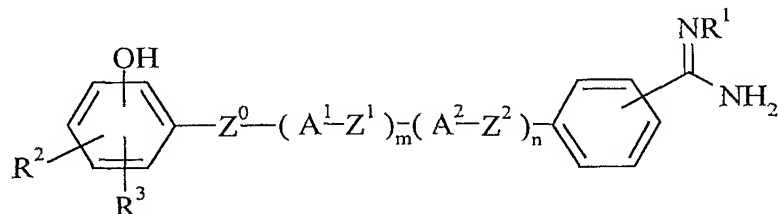
20 Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht
verarbeitet.

3. Inhalationspulver

25 Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μ
m) werden in einer Menge von 5 mg gegebenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose
in Hartgelatine kapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B.
gemäß DE-A 33 45 722, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird, inhaliert.

30 Die Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach Methoden die an und für
sich aus dem Stand der Technik bekannt sind. So können die Verbindungen der allgemeinen

Formel I in der Art und Weise hergestellt werden, dass man die zum Beispiel aus den Internationalen Patentanmeldungen WO 97/21670 und WO 98/11062 bekannten Hydroxygruppen-haltige Benzamide der Formel II



(II)

- 5 in der Z^0 , A^1 , A^2 , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , m und n die oben angeführten Bedeutungen aufweisen, mit einem Schwefelsäurederivat der Formel III,



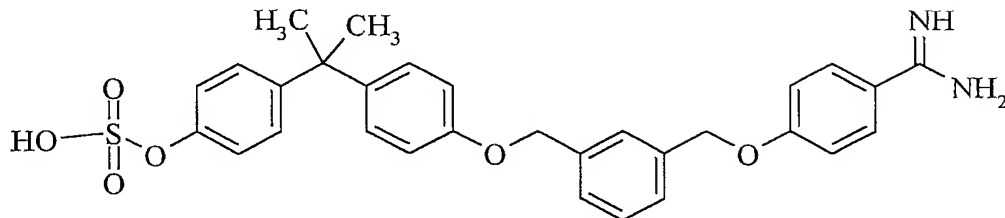
- 10 worin X eine durch einen Phenolsauerstoff substituierbare Austrittsgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, insbesondere Chlor bedeutet, vorzugsweise in Gegenwart einer schwachen Base und eines Metalljodids umgesetzt.

- In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der Formel II oder dessen Säureadditionssalz mit einem Schwefelsäurederivat der Formel III, insbesondere Chlorsulfonsäure in einem inerten Verdünnungsmittel und in Gegenwart einer Base, oder in einem basischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Triethylamin oder Pyridin und in Gegenwart katalytischer Mengen eines Metalljodids, vorzugsweise eines Alkalimetalljodids, insbesondere Kaliumjodid, bei einer Temperatur von -80 bis $+120$ °C, vorzugsweise von -40 bis $+100$ °C, insbesondere von -10 bis $+80$ °C umgesetzt. Bei den genannten bevorzugten Bedingungen ist die Reaktion in der Regel in 2 bis 36 Stunden, vorzugsweise 4 bis 18 Stunden beendet.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ausgehend von aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen u.a. nach den in den folgenden Beispielen beschriebenen Verfahren herstellbar. Verschiedenartige, andere Ausgestaltungen der Verfahren werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Beispiele und die diesen zugeordnete Beschreibung lediglich zum Zweck der Erläuterung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung anzusehen sind.

Beispiel 1

Benzenecarboximidamide, 4-[[[3-[[4-[1-methyl-1-[4-(sulfooxy)phenyl]ethyl]phenoxy]methyl]phenyl]methoxy]-

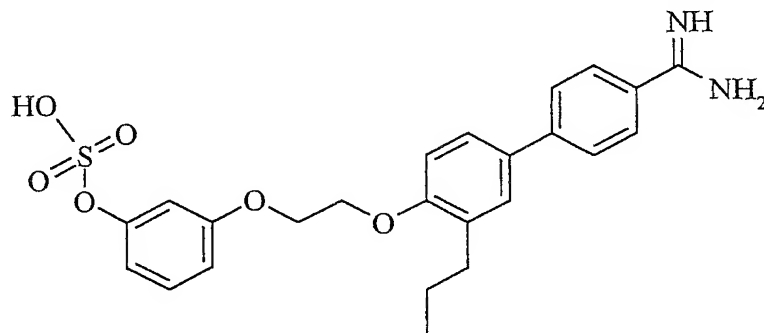


5

7,54 g Benzenecarboximidamide, [[4-[[3-[[4-[1-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl]phenoxy]methyl]phenyl]methoxy]-, monohydrochloride wurden in 200 ml Pyridin aufgenommen und mit 4,0 g Chlorsulfonsäure (langsam bei Raumtemperatur zugegeben) sowie einer Spur Kaliumjodid versetzt. Die Mischung wurde 6 h bei 60°C gerührt. Danach wurde das
 10 Reaktionsgemisch vorsichtig auf Wasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute: 4,0 g (Fp. 284°C).

Beispiel 2

[1,1'-Biphenyl]-4-carboximidamide, 3'-propyl-4'-[2-[3-(sulfooxy)phenoxy]ethoxy]-

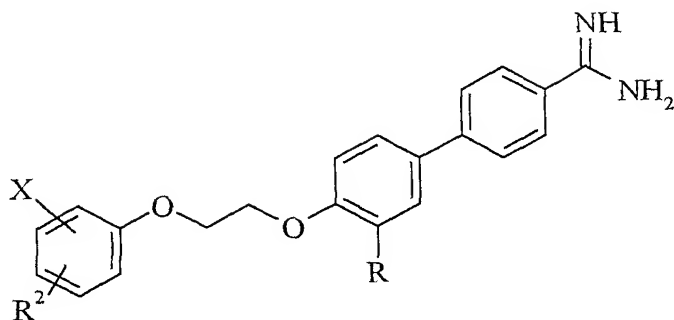


15

2,43 g [1,1'-Biphenyl]-4-carboximidamide, 4'-[2-(3-hydroxyphenoxy)ethoxy]-3'-propyl-, monomethanesulfonate, 100 ml Pyridin und 0,1 g Kaliumjodid wurden zusammengegeben und unter Rühren 1,5 g Chlorsulfonsäure langsam zugetropft. Die Mischung wurde 6 Stunden bei
 20 50-60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch auf 1 l Wasser gegeben, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und 2x aus Dimethylformamid umkristallisiert. 1,25 g weiße Kristalle. Fp. > 270°C.

Beispiele 3-14

Analog der Beispiele 1 und 2 werden folgende Verbindungen



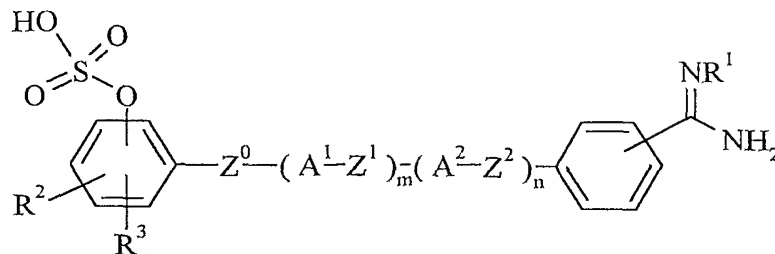
aus den entsprechenden Phenolen hergestellt:

5

Beispiel Nr.	X	R ²	R
3	4-HO ₃ SO-	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇
4	4-HO ₃ SO-Phenyl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇
5	4-HO ₃ SO-	3-Phenyl	<i>n</i> -C ₃ H ₇
6	4-HO ₃ SO-	2- <i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇
7	4-(4-HO ₃ SO-Phenoxy)-	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇
8	4-[1-(4-HO ₃ SO-Phenyl)-1-methyl]-ethyl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇
9	4-[1-(4-HO ₃ SO-Phenyl)-1-methyl]-ethyl	2- <i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇
10	3-HO ₃ SO-	2- <i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇
11	2-HO ₃ SO-	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇
12	5-HO ₃ SO-	2- <i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇
13	3-HO ₃ SO-	4-CH ₃ -O-	<i>n</i> -C ₃ H ₇
14	3-HO ₃ SO-	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -

Patentansprüche

1. Neue Sulfooxybenzamide der allgemeinen Formel I



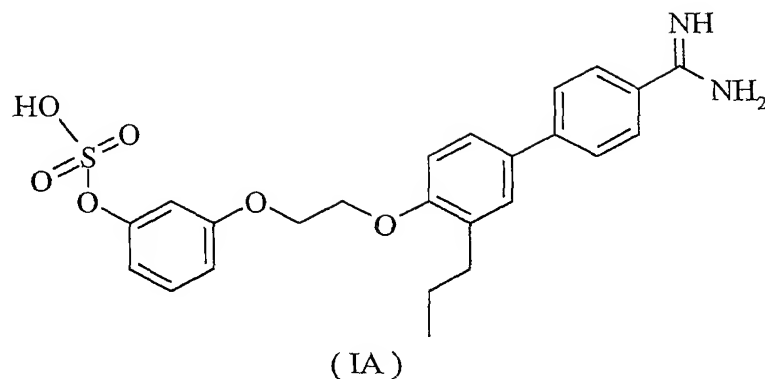
(I)

- 5 worin
- Z^0 für eine Gruppe ausgewählt aus den Formeln
 $-X^1-(CH_2)_r-X^2-$ und $-CR^4R^5-$,
- A^1 und A^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere
Halogenatome, C_1 - C_8 -Alkylgruppen, C_2 - C_8 -Alkenylgruppen, C_1 - C_8 -
10 Haloalkylgruppen oder C_1 - C_8 -Alkoxygruppen substituierte 1,4-Phenylen- oder
1,3-Phenylengruppe stehen,
- Z^1 und Z^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Gruppe der Formel
 $-X^3-(CH_2)_s-X^4-$ oder eine Einfachbindung stehen,
- R^1 für Wasserstoff, Hydroxy, $-COO-C_1$ - C_8 -Alkyl oder $-COO-C_1$ - C_4 -Alkyl-Phenyl
15 steht, wobei in der vorstehend genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch
 C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiert sein kann,
- R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff oder Halogenatom, oder
eine C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Haloalkyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, Aryl, Aryloxy oder
Aralkylgruppe,
- 20 R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen,
 X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$, $-S-$, $-NH-$ oder eine Einfachbindung
stehen,
- X^3 und X^4 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$, $-S-$, $-NH-$ oder eine Einfachbindung
stehen,
- 25 m und n jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, und
r und s jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 8 bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Salze.

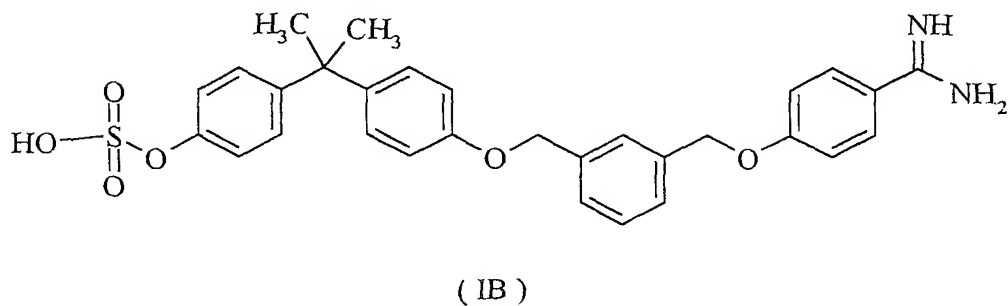
- 5 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
 Z^0 für eine Gruppe ausgewählt aus den Formeln
 $-X^1-(CH_2)_r-X^2-$ und $-CR^4R^5-$,
 A^1 und A^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls durch eine C_1 - C_4 -
Alkylgruppe oder C_2 - C_4 -Alkenylgruppe substituierte 1,4-Phenylen oder 1,3-
10 Phenylengruppe stehen,
 Z^1 und Z^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Gruppe der Formel
 $-X^3-(CH_2)_s-X^4-$ oder eine Einfachbindung stehen,
 R^1 für Wasserstoff steht,
 R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen,
15 R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für C_1 - C_4 -Alkyl stehen,
 X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ oder eine Einfachbindung stehen,
 X^3 und X^4 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ oder eine Einfachbindung stehen,
m und n jeweils unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, und
r und s jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeuten,
20
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin
 Z^0 für eine Gruppe der Formel
 $-X^1-(CH_2)_r-X^2-$,
 A^2 für eine durch eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder C_2 - C_4 -Alkenylgruppe substituierte
25 1,4- -Phenylengruppe steht,
 Z^2 für eine Einfachbindung steht,
 R^1 für Wasserstoff steht,
 R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen,
 X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ stehen,
30 m für 0 steht,
n für 1 steht, und
r 2 bedeutet

4. Verbindung der Formel IA



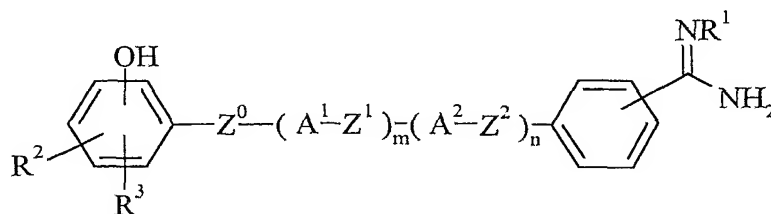
5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin
 Z^0 für eine Gruppe der Formel
 $-CR^4R^5-$ steht,
 A^1 und A^2 jeweils unabhängig voneinander für eine gegebenenfalls durch eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe substituierte 1,4-Phenylen oder 1,3-Phenylengruppe stehen,
 Z^1 und Z^2 jeweils unabhängig voneinander für eine Gruppe der Formel
 $-X^3-(CH_2)_s-X^4-$ stehen,
 R^1 für Wasserstoff steht,
 R^2 und R^3 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen,
 R^4 und R^5 jeweils für Methyl stehen,
 X^3 und X^4 jeweils unabhängig voneinander für $-O-$ oder eine Einfachbindung stehen,
 m und n jeweils für 1 stehen, und
 s 1 bedeutet.

6. Verbindung der Formel IB



7. Verbindungen der Formeln I, IA oder IB nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I, IA oder IB nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Hydroxybenzamidin der Formel II



(II)

10 in der Z^0 , A^1 , A^2 , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , m und n die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben, mit einem Schwefelsäurederivat der Formel III umsetzt,



worin X eine durch einen Phenolatsauerstoff substituierbare Austrittsgruppe bedeutet.

15 9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart einer schwachen Base und eines Metalljodids durchgeführt wird.

10. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und pharmazeutisch annehmbare Träger und Excipienten.

20 11. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels.

12. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels mit LTB₄-antagonistischer Wirkung.

13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6, deren Stereoisomere sowie deren Säureadditionssalze zur Herstellung eines

Arzneimittels zur therapeutischen Behandlung von Arthritis, Asthma, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Psoriasis, Colitis ulcerosa, durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierter Gastro- oder Enteropathie, cystischer oder pulmonärer Fibrose, Alzheimer-Krankheit, Schock, Reperfusionsschäden/Ischämien, Atherosklerose, multipler Sklerose, 5 Autoimmunerkrankungen, maligner Neoplasien, Alveolitis.

14. Methode zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen, in denen LTB₄ Antagonisten einen therapeutischen Nutzen entfalten, durch Verabreichung einer therapeutisch effektiven Menge einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I 10 nach einem der Ansprüche 1 bis 6, deren Stereoisomere oder deren Säureadditionssalze.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/12127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C305/24 A61K31/095

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 98 11062 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19 March 1998 (1998-03-19) cited in the application claim 1 ---	1-14
Y	WO 97 21670 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 19 June 1997 (1997-06-19) cited in the application claim 1 ---	1-14
Y	WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 19 August 1993 (1993-08-19) cited in the application claim 1; example 24 -----	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *L* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2002

Date of mailing of the international search report

12/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P B 5818 Patentlaan 1
NL - 2780 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340 2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31 70) 340 3016

Authorized officer

Janus, S

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 1-3, 5, 7-14 (all in part)

Relevant Patent Claim No. 1 refers to an excessively large number of possible compounds of which only a small proportion can be supported by the description under the terms of PCT Article 6, since an action was established for only two compounds, and/or can be regarded as being disclosed in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the portions of the patent claims which appear as supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely at the compounds as cited in Examples Nos. 1 and 2.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12127

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811062	A	19-03-1998	DE 19636689 A1	12-03-1998
			AU 727900 B2	04-01-2001
			AU 4383897 A	02-04-1998
			BG 103219 A	29-10-1999
			BR 9712816 A	23-11-1999
			CN 1230174 A	29-09-1999
			CZ 9900822 A3	15-09-1999
			EE 9900086 A	15-10-1999
			WO 9811062 A1	19-03-1998
			EP 0929516 A1	21-07-1999
			HU 9904367 A2	28-05-2000
			JP 2001504087 T	27-03-2001
			NO 991131 A	09-03-1999
			PL 332136 A1	30-08-1999
			SK 29699 A3	13-03-2000
			TR 9900501 T2	21-07-1999
			TW 378200 B	01-01-2000
			US 6197824 B1	06-03-2001
			US 6265612 B1	24-07-2001
WO 9721670	A	19-06-1997	DE 19546452 A1	19-06-1997
			AU 716473 B2	24-02-2000
			AU 1369997 A	03-07-1997
			BG 102395 A	29-01-1999
			BR 9611949 A	30-03-1999
			CA 2234611 A1	19-06-1997
			CZ 9801836 A3	11-11-1998
			EE 9800145 A	15-10-1998
			WO 9721670 A1	19-06-1997
			EP 1015421 A1	05-07-2000
			HR 960583 A1	28-02-1998
			HU 9903733 A2	28-03-2000
			JP 2000502333 T	29-02-2000
			NO 982708 A	12-06-1998
			PL 327171 A1	23-11-1998
			SK 77098 A3	04-11-1998
			TR 9801039 T2	21-08-1998
			TW 438746 B	07-06-2001
			US 6127423 A	03-10-2000
			ZA 9610460 A	10-06-1998
WO 9316036	A	19-08-1993	DE 4203201 A1	12-08-1993
			DE 4224289 A1	27-01-1994
			DE 4244241 A1	30-06-1994
			AT 180770 T	15-06-1999
			AT 210634 T	15-12-2001
			AU 3349793 A	03-09-1993
			BR 1100515 A3	06-06-2000
			CA 2129526 A1	06-08-1993
			CZ 287173 B6	11-10-2000
			CZ 9401886 A3	15-03-1995
			DE 59309630 D1	08-07-1999
			DE 59310252 D1	24-01-2002
			DK 625138 T3	15-11-1999
			WO 9316036 A1	19-08-1993
			EP 0625138 A1	23-11-1994
			EP 0902013 A1	17-03-1999
			ES 2132216 T3	16-08-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC/JP 01/12127

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9316036	A	FI 943618 A	04-08-1994
		GR 3030468 T3	29-10-1999
		HR 930102 A1	31-12-1998
		HU 68419 A2	28-06-1995
		JP 7503718 T	20-04-1995
		KR 163222 B1	15-01-1999
		MX 9300630 A1	01-09-1993
		NO 942903 A	03-10-1994
		NZ 246593 A	27-07-1997
		PL 173789 B1	30-04-1998
		PL 173781 B1	30-04-1998
		RU 2124002 C1	27-12-1998
		SG 44837 A1	19-12-1997
		SI 9300066 A	30-09-1993
		SK 91494 A3	08-02-1995
		US 6037377 A	14-03-2000
		ZA 9300733 A	06-08-1993
		FI 20002501 A	15-11-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 01/12127

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C305/24 A61K31/095

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 11062 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-14
Y	WO 97 21670 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 19. Juni 1997 (1997-06-19) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ---	1-14
Y	WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 19. August 1993 (1993-08-19) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 24 -----	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Januar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/02/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Janus, S

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-3, 5, 7-14 (alle teilwiese)

Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen, da lediglich für zwei Verbindungen eine Wirkung nachgewiesen wurde, und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Verbindungen, wie sie in den Ausführungsbeispielen 1 und 2 angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Klassifizierung

PCT/EP 01/12127

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9811062 A	19-03-1998	DE 19636689 A1	12-03-1998
		AU 727900 B2	04-01-2001
		AU 4383897 A	02-04-1998
		BG 103219 A	29-10-1999
		BR 9712816 A	23-11-1999
		CN 1230174 A	29-09-1999
		CZ 9900822 A3	15-09-1999
		EE 9900086 A	15-10-1999
		WO 9811062 A1	19-03-1998
		EP 0929516 A1	21-07-1999
		HU 9904367 A2	28-05-2000
		JP 2001504087 T	27-03-2001
		NO 991131 A	09-03-1999
		PL 332136 A1	30-08-1999
		SK 29699 A3	13-03-2000
		TR 9900501 T2	21-07-1999
		TW 378200 B	01-01-2000
		US 6197824 B1	06-03-2001
		US 6265612 B1	24-07-2001
WO 9721670 A	19-06-1997	DE 19546452 A1	19-06-1997
		AU 716473 B2	24-02-2000
		AU 1369997 A	03-07-1997
		BG 102395 A	29-01-1999
		BR 9611949 A	30-03-1999
		CA 2234611 A1	19-06-1997
		CZ 9801836 A3	11-11-1998
		EE 9800145 A	15-10-1998
		WO 9721670 A1	19-06-1997
		EP 1015421 A1	05-07-2000
		HR 960583 A1	28-02-1998
		HU 9903733 A2	28-03-2000
		JP 2000502333 T	29-02-2000
		NO 982708 A	12-06-1998
		PL 327171 A1	23-11-1998
		SK 77098 A3	04-11-1998
		TR 9801039 T2	21-08-1998
		TW 438746 B	07-06-2001
		US 6127423 A	03-10-2000
		ZA 9610460 A	10-06-1998
WO 9316036 A	19-08-1993	DE 4203201 A1	12-08-1993
		DE 4224289 A1	27-01-1994
		DE 4244241 A1	30-06-1994
		AT 180770 T	15-06-1999
		AT 210634 T	15-12-2001
		AU 3349793 A	03-09-1993
		BR 1100515 A3	06-06-2000
		CA 2129526 A1	06-08-1993
		CZ 287173 B6	11-10-2000
		CZ 9401886 A3	15-03-1995
		DE 59309630 D1	08-07-1999
		DE 59310252 D1	24-01-2002
		DK 625138 T3	15-11-1999
		WO 9316036 A1	19-08-1993
		EP 0625138 A1	23-11-1994
		EP 0902013 A1	17-03-1999
		ES 2132216 T3	16-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 01/12127

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9316036 A		FI 943618 A	04-08-1994
		GR 3030468 T3	29-10-1999
		HR 930102 A1	31-12-1998
		HU 68419 A2	28-06-1995
		JP 7503718 T	20-04-1995
		KR 163222 B1	15-01-1999
		MX 9300630 A1	01-09-1993
		NO 942903 A	03-10-1994
		NZ 246593 A	27-07-1997
		PL 173789 B1	30-04-1998
		PL 173781 B1	30-04-1998
		RU 2124002 C1	27-12-1998
		SG 44837 A1	19-12-1997
		SI 9300066 A	30-09-1993
		SK 91494 A3	08-02-1995
		US 6037377 A	14-03-2000
		ZA 9300733 A	06-08-1993
		FI 20002501 A	15-11-2000